5.293
P. 30.970 (1872) 17

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

DE LA PEPSINE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Le 25 Avril 1872

POUR OBTENIR LE TITRE DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

PAR

Gustave PONSIGNON

né à Montmédy (Meuse)

Interne des Hôpitaux et Hospices civils de Paris

Membre de la Société d'émulation pour les Sciences pharmaceutiques.

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS
BIBLIOTHÈQUE

PARIS

TYPOGRAPHIE CH. MARÉCHAL

16, PASSAGE DES PETITES-ÉCURIES
(Rue d'Enghien, 20)

1872

P. 5. 293 (1872) 17

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

DE LA PEPSINE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Le Avril 1872

POUR OBTENIR LE TITRE DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

PAR

Gustave PONSIGNON

né à Montmédy (Meuse)

Interne des Hôpitaux et Hospices civils de Paris

Membre de la Société d'émulation pour les Sciences pharmaceutiques.

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS BIBLIOTHÈQUE

PARIS

TYPOGRAPHIE CH. MARÉCHAL

16, PASSAGE DES PETITES-ÉCURIES
(Rue d'Enghien, 20)

1872

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATEURS.

MM. BUSSY, directeur.
MILNE-EDWARDS, professeur titulaire.
BUIGNET, professeur titulaire.

PROFESSEUR HONORAIRE.

M CAVENTOU.

PROFESSEURS.

MM. BUSSY............	Chimie inorganique.
BERTHELOT	Chimie organique.
BAUDRIMONT.....	Pharmacie chimique.
CHEVALLIER......	id. galénique.
CHATIN...........	Botanique.
MILNE-EDWARDS.	Zoologie.
BOUIS.............	Toxicologie.
BUIGNET..........	Physique.
PLANCHON........	Histoire naturelle des médicaments.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

MM. REGNAULT.
BAILLON.

AGRÉGÉS.

MM. BOURGOIN.
JUNGFLEISCH.
LE ROUX.

MM. MARCHAND.
L. SOUBEYRAN.
RICHE.

NOTA. — L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les Candidats.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE.

A MA SOEUR

A M. LE D[r] BOURGOIN

Pharmacien en chef de l'Hôpital des Enfants-Malades.
Professeur agrégé à l'École supérieure de Pharmacie,

A MES COLLÈGUES DE L'HOPITAL DES ENFANTS-MALADES
(1869—1872)

PRÉPARATIONS

GALÉNIQUES	CHIMIQUES
I Opium titré.	I Teinture d'iode.
II Teinture d'extrait d'opium.	II Iodure de potassium.
III Sirop d'opium.	III Iodure de plomb.
IV Laudanum de Sydenham.	IV Protoiodure de mercure.
V Laudanum de Rousseau.	V Biiodure de mercure.

DE LA PEPSINE

ÉCOLE DE PHARMACIE PARIS BIBLIOTHÈQUE

HISTORIQUE

La pepsine est une substance particulière, secrétée par la membrane muqueuse de l'estomac des vertébrés. Elle est l'un des éléments essentiels de leur suc gastrique et contribue à la digestion des aliments azotés, en leur faisant subir diverses transformations ayant pour but de les rendre solubles et assimilables.
Sa découverte n'est pas ancienne ; elle ne remonte guère à plus d'une trentaine d'années.

De tous temps, cependant, les phénomènes de la digestion stomacale et le rôle du suc gastrique ont exercé la sagacité des savants. Dès le siècle dernier, Wan Helmont démontre déjà, dans son traité sur la digestion, que ce n'est point la chaleur seule qui cause la fluidification des viandes, mais qu'elle se fait dans l'estomac par la vertu des ferments (provenant selon lui de la rate), et dont l'acidité du suc gastrique, *cette eau forte animale*, ne fait que favoriser l'action. Depuis, et avant les recherches de notre époque, le suc gastrique a été étudié expérimentalement par un grand nombre d'observateurs. Parmi les plus illustres, je citerai : Réaumur, Spallanzani, Brugnatelli, Vauquelin, Magendie, Chevreul, Leuret et Lassaigne, Prout, Tiedman, Gmelin, etc.

En 1783, Spallanzani, s'appuyant sur une multitude d'expériences, prétendit que dans l'état de santé le suc gastrique est neutre et qu'il peut dissoudre les matières alimentaires en dehors comme en dedans

du corps. Prout, en 1824, émit l'opinion que ce liquide est réellement acide et qu'il doit son acidité à l'acide chlorhydrique libre. A la même époque, Tiedman et Gmelin constataient également que le suc gastrique contient toujours de l'acide chlorhydrique, parfois aussi de l'acide acétique et de l'acide butyrique. On a attribué ensuite l'acidité du suc gastrique à d'autres acides, à l'acide lactique, au phosphate acide de chaux (Blondot), etc. Aujourd'hui, surtout depuis les expériences de Schmidt, on admet assez généralement qu'il contient de l'acide chlorhydrique libre. Il est probable que M. Bouis, appliquant à l'étude du suc gastrique son nouveau procédé pour reconnaître la présence de l'acide chlorhydrique libre dans les matières animales, viendra confirmer cette opinion.

Quoiqu'il en soit, jusqu'à Tiedman et Gmelin, l'action spéciale et dissolvante du suc gastrique sur les aliments azotés était attribuée à son acidité seule, lorsque MM. Beaumont et Müller démontrèrent, chacun de son côté, par des expériences nombreuses et précises, que l'action du suc gastrique sur les aliments albumineux est bien autrement énergique que celle de l'eau acidulée ; et Müller conclut même que le principe efficace du suc gastrique est une substance organique qui agit sur la viande et l'albumine de la même manière que la diastase agit sur l'amidon. En 1834, Eberle ayant remarqué que dans l'estomac, la pelote alimentaire était enveloppée d'un mucus acide, ferme et grisâtre, et que ce mucus dissous dans l'eau exerçait une action dissolvante presque égale à celle du suc gastrique, en conclut que la propriété de dissoudre les matières azotées appartient au mucus acidifié; il alla même plus loin, il dit que tout mucus acide avait cette propriété. Ce ne fut que quelques années après (1839), que Schwann démontra parfaitement que le mucus d'organes autres que l'estomac ne jouit pas de cette propriété et que le liquide stomacal, débarrassé par filtration du mucus qu'il contient, opère la digestion mieux encore qu'avant la filtration. Il attribua cette action à un principe particulier qu'il désigna sous le nom de pepsine (de πεψις, coctions, digestion).

Ainsi la pepsine, entrevue par Müller, fut réellement découverte par Schwann ; c'est à ce dernier que revient l'honneur de cette découverte,

Il chercha à l'isoler, mais il n'y parvint qu'imparfaitement. Ce furent MM. Pappheim et Wasmann, en 1840, qui donnèrent les premiers une méthode pour préparer cette précieuse substance.

D'un autre côté, M. Deschamp (d'Avallon) en 1840 (1), retira de la présure de veau une substance à laquelle il donna le nom de chymosine. Il l'obtint en traitant la présure par l'ammoniaque, et lui attribua la propriété de cailler le lait. Il s'assura qu'elle était sécrétée par l'estomac de tous les animaux, et qu'elle était essentielle à la digestion, en ce sens qu'elle transformait les aliments en chyme.

Quelques années après, Payen (2) retira du suc gastrique normal, en le traitant par l'alcool, une matière animale particulière, très active, qu'il nomma gastérase. Il faisait remarquer qu'il ne fallait pas la confondre avec la pepsine.

Il est parfaitement démontré aujourd'hui, que ces trois substances sont un seul et même principe auquel on a conservé le nom de pepsine, et dont le rôle dans la digestion n'a bien été fixé que de nos jours, grâce aux travaux de MM. Dumas, Blondot, Mialhe, Bernard, Bouchardat et Sandras, Corvisart, Boudault, Schmidt, Vogel, Meissner, Schiff, Brücke, etc., etc.

La pepsine est l'un des éléments essentiels du suc gastrique ; c'est à elle qu'est due en partie la digestion des aliments azotés. Lorsque, par suite d'une lésion de l'estomac, la sécrétion de la pepsine diminue ou se trouve supprimée, la digestion de ces aliments diminue ou s'arrête. On a donc tenté d'administrer la pepsine à l'homme, quand il y a lieu de penser que l'absence de cette matière dans l'estomac est la cause de digestions nulles ou incomplètes. Ce n'est que depuis dix ou quinze ans qu'elle a été introduite dans la thérapeutique française par le docteur Corvisart. Elle a été employée bien des fois avec succès dans certains cas de dyspepsie, d'apepsie, de gastralgie et autres affections de l'appareil digestif. C'est un excellent médicament qui a conquis une

---

(1) Journal de pharmacie, 1840, p. 416.

(2) Comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris, 1843, p. 654.

place importante en thérapeutique, mais qui malheureusement est trop souvent inconstant dans ses effets.

La pepsine employée en médecine, en effet, n'est pas un produit chimique défini ; jusqu'à présent on n'est pas parvenu à l'obtenir parfaitement pure ; elle est toujours mêlée à certaines matières plus ou moins inertes, provenant de son action même sur les substances azotées, et dont il est impossible de la débarrasser complétement. Sa composition, comme son pouvoir digestif, varie donc suivant les diverses circonstances de sa préparation ; et de plus le commerce fournit quelquefois des pepsines frelatées et inertes, il est donc nécessaire que le pharmacien sache se rendre compte de la valeur d'un produit aussi précieux.

Dans ce travail je me propose de passer en revue les *différents modes de préparation de la pepsine,* — je parlerai ensuite de *sa nature et de son action physiologique* — de son *titrage* — et de ses *préparations pharmaceutiques.*

I

DIFFÉRENTS MODES DE PRÉPARATION DE LA PEPSINE.

La pepsine est sécrétée par la membrane muqueuse de l'estomac de tous les vertébrés au moyen de glandes particulières appelées glandes à pepsine ou glandes pepto-gastriques (Glandules de Lieberkulm). Cette membrane contient encore un autre genre de glandes ; les glandes à mucus, ou glandes muco-gastriques. Les glandes à pepsine sont constituées par des petits tubes simples ou composés de 1/2 à 1/4 de millimètre de longueur, tapissés d'abord d'épithélium cylindrique qui fait suite à celui de la muqueuse, puis de granulations épithéliales avec des granulations particulières. Les glandes à mucus sont recouvertes d'épithélium cylindrique dans toute leur étendue. Chez l'homme et la plupart des animaux, les glandes pepto-gastriques sont situées dans la portion cardiaque de l'estomac et vers la grande courbure ; les glandes à mucus sont surtout près du pylore. La sécrétion de ces glandes est intermittente ; elle commence lorsque les aliments sont introduits dans l'estomac, et cesse quand l'estomac est vide.

La pepsine étant le principe actif du suc gastrique, on l'a quelquefois retirée de ce suc en la précipitant au moyen de l'alcool concentré ; c'est ainsi que l'obtenaient MM. Payen et Mialhe. Mais on conçoit que ce ne soit pas là un procédé usuel de préparation, le suc gastrique étant très difficile à obtenir. On la retire de la muqueuse stomacale elle-même.

Procédé de Wasmann. — Wasmann, qui a donné le premier procédé d'extraction, la préparait de la manière suivante.

Il prenait la membrane glandulaire de l'estomac sans la couper ; il la lavait et la mettait en digestion dans l'eau distillée, à une température

de 30 à 35° c. Au bout de quelques heures, il décantait le liquide et lavait de nouveau la membrane à l'eau froide, jusqu'à ce qu'il se manifestât une odeur putride. Il filtrait les liqueurs réunies, y ajoutait de l'acétate de plomb. Le précipité obtenu était délayé dans l'eau et décomposé par un courant d'hydrogène sulfuré. Il séparait le nouveau précipité et évaporait la liqueur acide qu'il obtenait en consistance sirupeuse, sans élever la température au-dessus de 35°. Il y versait alors de l'alcool absolu et obtenait un abondant précipité floconneux qui, séché avec soin, se présentait sous forme d'une matière jaune, gommeuse, n'attirant pas l'humidité. C'était la pepsine pure de Wasmann.

Dissoute dans l'eau, elle donnait une liqueur légèrement acide, douée d'un pouvoir digestif considérable, précipitant par le bichlorure de mercure et l'acétate de plomb.

La méthode indiquée par M. Vogel, de Munich, est à peu près la même que celle de Wasmann; seulement, au lieu de prendre des estomacs entiers, il les fait couper en petits morceaux et opère de la même façon. Le produit obtenu est sensiblement le même.

Quelques chimistes se bornent à prendre un estomac de porc ou la caillette d'un ruminant. Ils les lavent, en ratissent l'intérieur avec un couteau en os et font dessécher à une douce chaleur la pulpe qui en résulte. Le produit de cette opération est actif, mais il offre une odeur repoussante qui devient facilement putride. Il ne doit pas être appliqué à la thérapeutique.

Procédé de Brucke. — En 1861, M. Brucke a fait connaître un procédé qui donne le principe peptique dans le plus grand état de pureté que l'on connaisse. Son procédé est fondé sur la propriété de la pepsine d'adhérer aux corps finement divisés et d'être entraînée avec certains précipités que l'on produit dans les solutions peptiques. On la sépare ensuite de ces précipités en dissolvant ceux-ci dans les liquides qui ne dissolvent pas la pepsine.

On fait macérer la muqueuse stomacale de porc dans l'acide phosphorique dilué à une température de 38° jusqu'à désagrégation com-

plète de la membrane. Le liquide filtré est neutralisé presque complétement avec de l'eau de chaux. Le phosphate de chaux, en se précipitant, entraîne avec lui la pepsine et plusieurs matières animales. Comme la pepsine adhère énergiquement au phosphate basique $(CaO)^3 PhO^5$, il est nécessaire, pour la redissoudre, de le transformer en phosphate neutre $(CaO)^2, HO, PhO^5$ par l'addition d'un peu d'acide phosphorique. Les matières étrangères à la pepsine, au contraire, sont retenues plus fortement par ce dernier phosphate. On recueille donc le précipité, on l'exprime, et on le traite par l'eau acidulée avec de l'acide phosphorique. On filtre.

Pour purifier encore davantage la pepsine, dans le flacon suffisamment spacieux qui contient ce liquide, on introduit un entonnoir à long bec, dans lequel on verse lentement et par petites parties une dissolution de cholestérine préparée à froid avec un mélange formé de 4 parties d'alcool à 90° et 1 partie d'éther. Au contact du liquide acide, la cholestérine se sépare en particules d'une grande ténuité et se rend à la surface du liquide. Quand ce coagulum a acquis une épaisseur de deux centimètres environ, on retire l'entonnoir et on secoue le liquide vivement et fréquemment, afin de fixer le plus de pepsine possible sur la cholestérine ; ensuite on filtre, et on lave d'abord avec de l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique, puis avec de l'eau pure, jusqu'à ce que l'eau de lavage ait perdu tout caractère acide. On dessèche et on dissout la cholestérine au moyen de l'éther ; la pepsine reste alors à l'état de pureté.

Dissoute dans l'eau acidulée, cette pepsine jouit de propriétés digestives énergiques. Cette solution n'est affectée par aucun des réactifs qui dénotent la présence de l'albumine, par exemple, par l'acide azotique concentré, la teinture d'iode, le tannin, le bichlorure de mercure. Elle est louchie par l'azotate d'argent, troublée par le bichlorure de platine et précipitée abondamment par les acétates de plomb.

C'est le procédé de Brucke qui jusqu'à présent a donné la pepsine la plus pure. Il donne très peu de produit, les lavages réitérés à l'eau acidulée entraînent beaucoup de pepsine. Ce n'est du reste pas un procédé usuel de préparation.

PROCÉDÉ DU CODEX.—Le procédé suivant, imaginé par M. Boudault, a été adopté par le codex de 1867. Il donne ce que l'on appelle la pepsine médicinale qui est la base de toutes les préparations pharmaceutiques.

Pour obtenir la pepsine médicinale, on prend un assez grand nombre de caillettes de moutons venant d'être tués. On vide ces caillettes, on les lave rapidement et l'on déchire la membrane interne en la frottant rudement avec une brosse de chiendent. On fait macérer, pendant deux heures seulement, la pulpe qui en résulte dans de l'eau à 45° centigrades ; on jette le tout sur une toile grossière ; on ajoute au liquide passé, mais non filtré, un soluté d'acétate neutre de plomb. Il se forme un abondant précipité ; on décante le liquide surnageant et on le remplace à deux fois par de nouvelle eau et l'on y fait passer un courant d'hydrogène sulfuré, jusqu'à ce qu'il y ait un excès manifeste.

On distribue le liquide et le précipité noir sur un grand nombre de filtres. On évapore la liqueur filtrée, le plus rapidement possible, dans des vases peu profonds, très étendus en surface, mais à une température ne dépassant pas 45° c.

On amène à siccité et l'on enlève, à l'aide d'un couteau flexible, le produit qui se présente sous forme de pâte ferme, d'une couleur blonde, d'un goût acidulé et d'une odeur spéciale qui n'a rien de putride. Renfermé dans des pots bien bouchés, il peut se conserver assez longtemps sans s'altérer.

La pepsine se dissout lentement à froid dans l'eau distillée en donnant un liquide trouble qui abandonne sur le filtre 1 à 2 pour 100 d'un résidu brûlant avec l'odeur de la corne. Dans le liquide filtré, les réactifs indiquent généralement la présence des acides sulfurique, chlorhydrique, phosphorique et celle de la chaux. Les caractères chimiques n'ont du reste pas grande importance ; la pepsine médicale n'étant qu'un mélange et non un principe immédiat, sa composition, comme son pouvoir digestif, peut varier suivant diverses circonstances. Nous verrons plus loin comment on détermine son pouvoir digestif.

Dans ces derniers temps (1869), M. Wittich (1) a conseillé l'emploi

(1) Wittich, Préparation de la pepsine au moyen de la glycérine. — Arch. de physiologie, 1869.

de la glycérine pour la préparation de la pepsine. Il lave les parois de l'estomac avec la glycérine et précipite la pepsine au moyen de l'alcool. L'emploi de la glycérine donnerait, paraît-il, un produit de meilleure conservation.

II

NATURE DE LA PEPSINE. — SON ACTION PHYSIOLOGIQUE.

La pepsine, dissoute dans l'eau légèrement acidulée, donne un liquide tout à fait comparable au suc gastrique pour son action sur les substances azotées : fibrine, caséine, albumine, gélatine, etc. Sous son influence et avec le concours d'une chaleur convenable, ces substances subissent des transformations aussi complètes que mystérieuses. Ainsi, si l'on met dans ce liquide un fragment de fibrine ou de l'albumine, à une température de 38 à 40° c., on voit ces corps se désagréger, se dissoudre peu à peu, puis disparaître enfin presque complètement et donner naissance à un corps qui n'a plus rien des propriétés de la fibrine ou de l'albumine : il est devenu soluble, endosmotique, n'est pas coagulable par la chaleur, n'est pas affecté par l'acide azotique concentré, etc. : enfin il a acquis des propriétés toutes nouvelles et il est tout différent du produit qu'on obtient en faisant dissoudre les mêmes substances dans l'eau acidulée. On invoquait autrefois, pour expliquer ces curieux changements, ce que Berzélius appelait la force catalytique. Aujourd'hui ces phénomènes sont rangés parmi les fermentations et sont tout aussi incompréhensibles. On dit en effet qu'il y a fermentation toutes les fois qu'un ou plusieurs corps organiques ou organisés subissent des changements de composition ou de propriétés sous l'influence d'une substance organique azotée, appelée ferment, qui agit sous faible masse et ne cède sensiblement rien à la matière fermentée. La pepsine a été rangée dans la classe des ferments solubles à côté de la

diastase, de l'émulsine, de la myrosine, etc. Ces ferments ne se distinguent entre eux, au point de vue chimique, que par leur action spécifique. Ainsi, la pepsine agit sur les matières albuminoïdes, comme la diastase sur l'amidon, l'émulsine sur l'amygdaline, la myrosine sur le myronate de potasse, etc. Il y a plus : leurs propriétés générales sont à peu près les mêmes. Ce sont des corps azotés et oxigénés se rapprochant des matières albuminoïdes, mais cependant distincts de ces dernières en ce qu'ils ne renferment pas de soufre, et ne se colorent pas en jaune par l'acide azotique.

La pepsine n'est du reste pas le seul ferment ~~physique~~ physiologique. La plupart des phénomènes de digestion et de nutrition des animaux sont de véritables fermentations. Ainsi de même que le suc gastrique qui agit par la pepsine, la salive, le suc pancréatique, le suc intestinal agissent sur les diverses substances alimentaires en les transformant et les rendant solubles et assimilables grâce à des ferments spéciaux. La salive agit sur les aliments féculents par la ptyaline, ferment soluble analogue à la diastase que l'on retire de l'orge germée ; elle les transforme en glucoses. Son action à peine commencée dans la bouche se continue dans l'estomac. Le suc pancréatique agit sur les trois sortes d'aliments : féculents, protéiques et gras, grâce à l'influence d'au moins deux, peut-être trois ferments différents. Le ferment qui, dans le suc pancréatique, agit sur les substances protéiques ou albuminoïdes, n'est pas le même que celui du suc gastrique. En effet la pepsine n'agit que dans les liqueurs acides, le suc pancréatique agit indifféremment dans les liqueurs neutres, acides ou alcalines ; et dans une digestion artificielle, lorsqu'on mêle du suc gastrique avec du suc pancréatique, leur action sur les matières albuminoïdes, au lieu de s'ajouter, se contrarie. Enfin le suc intestinal agit aussi sur les trois sortes d'aliments, grâce sans doute à des ferments encore inconnus. Mon intention n'est pas de faire l'histoire de la digestion, je parlerai seulement de la part qui revient au suc gastrique, c'est-à-dire à la pepsine.

L'étude chimique de la fermentation peptique est assez peu avancée. Les transformations éprouvées par les substances albuminoïdes sous l'influence de la pepsine, ne sont pas connues. Le problème en effet est

très difficile, la composition élémentaire du ferment, pas plus que celle des substances sur lesquelles il agit, n'étant connue.

Jusqu'à présent, on n'est pas parvenu à obtenir la pepsine à l'état de pureté complète. Elle est toujours plus ou moins mélangée à diverses substances résultant de son action même sur les corps albuminoïdes et qu'on ne lui enlève qu'avec la plus grande difficulté. Les analyses qu'on en a faites n'ont donc rien de bien précis. Elle paraît être un corps quaternaire composé de carbone, d'hydrogène, d'oxigène et d'azote, avec prédominence de carbone et d'azote.

Elle est peu soluble dans l'eau pure; elle se dissout mieux dans l'eau acidulée, et de plus, elle n'est active que dans les solutions faiblement acides; leur neutralisation suspend son activité sans la détruire. Le ferment gastrique complet se compose donc de pepsine et d'acide. On a prétendu que les acides chlorhydrique et lactique, considérés comme naturels au suc gastrique, étaient les seuls aptes à former un bon liquide digestif; mais il est reconnu qu'on peut faire un liquide digestif tout aussi actif avec la plupart des autres acides, pourvu qu'on prenne soin d'en graduer convenablement les proportions.

La pepsine paraît être identique chez tous les animaux, du moins quant à son action spéciale sur les matières albuminoïdes. Elle forme avec l'acide et l'eau les éléments essentiels de leur suc gastrique. On sait néanmoins que le suc gastrique ne jouit pas chez tous, au même degré, du pouvoir de digérer la viande. Ainsi, sous ce rapport, le suc gastrique naturel des carnivores l'emporte sur celui des herbivores. Cette différence d'énergie digestive est attribuée à la quantité différente de pepsine suivant les uns, d'acide suivant les autres, mais non à une dissemblance dans la nature du vrai ferment gastrique qui se compose de pepsine et d'acide.

On a trouvé dans 1,000 parties de suc gastrique 17 parties de pepsine chez le chien, 13,8 chez le mouton et 2,3 chez l'homme. Ces nombres sont variables et méritent confirmation.

Schmidt a trouvé, dans 1,000 parties de suc gastrique, 13 et même 3 parties d'acide (selon lui, ce serait de l'acide chlorhydrique libre) chez le chien, 0,2 chez l'homme et 0,99 chez le mouton.

Il ne faut pas attacher une trop grande importance à ces chiffres. Le suc gastrique varie d'acidité comme de force digestive, suivant les animaux, et, chez le même animal, suivant l'heure de la digestion à laquelle on le recueille. Il devient plus acide à mesure que la digestion s'accomplit. Il est peu actif à jeûn comme après la digestion.

La température la plus favorable à l'action de la pepsine dépend, suivant Brinton, de l'animal qui l'a produite. Ainsi, la pepsine retirée des poissons n'agit pas à la température du corps des mammifères. La pepsine retirée de ces derniers a besoin, pour développer toute son action, d'une température de 38 à 40° c. En-dessus comme en-dessous de cette température, son action est diminuée; elle la perd même complétement, si on la chauffe au delà de 75°, sans toutefois qu'elle soit coagulée, ce qui la distingue de l'albumine. Son action cesse également à zéro, mais alors elle n'est que paralysée, elle reparaît dès qu'on porte la température à 40°.

La pepsine diffère également de l'albumine en ce qu'elle ne produit pas de combinaison insoluble avec le ferrocyanure de potassium.

L'alcool absolu la précipite de ses dissolutions en flocons blancs qui deviennent grisâtres par la dessication. Plusieurs sels, les sulfates, les acétates et les chlorures concentrés la précipitent.

La pepsine peut être aussi entraînée par des précipités amorphes formés au sein des liqueurs qui la tiennent en solution, sans former de véritable combinaison avec eux et sans rien perdre de son action spécifique. Nous avons vu l'application de cette propriété à sa préparation.

La pepsine n'agit que sur les substances albuminoïdes ; et de plus, il faut qu'elle soit dans certaines conditions de dilution, d'acidité et de température pour qu'elle développe toute son action. Elle n'agit pas sur les matières grasses et féculentes. Les substances antiseptiques, telles que l'alcool fort, la créosote, le tannin, les acides concentrés empêchent son action. Le chlorure de sodium et les autres sels que peut contenir le suc gastrique semblent ne pas contrarier son effet, pourvu toutefois qu'il ne soit pas en trop grande proportion.

Pour bien mettre son activité en évidence, on fait digérer à une

douce chaleur un morceau de fibre musculaire ou de fibrine du sang avec de l'acide chlorhydrique contenant 5 pour 1000 d'acide. La substance se gonfle sans se dissoudre, même après un contact prolongé Si l'on vient à ajouter au mélange maintenu à 38° un peu de pepsine dissoute, la substance se ramollit, prend un aspect pultacé, puis finit par se liquéfier au bout d'un peu de temps, en laissant toutefois un léger résidu grisâtre. La même chose aurait lieu avec de la caséine, du gluten, de l'albumine, etc. Le produit ultime de ces digestions paraît être identique. Par l'action transformatrice du ferment gastrique, les corps albuminoïdes acquièrent les mêmes propriétés essentielles. Dans une solution digestive on ne peut plus distinguer ce qui était primitivement de la fibrine, de la caséine ou de l'albumine. Aussi la plupart des auteurs admettent-ils que le produit final de la digestion des substances albuminoïdes est un seul et même composé décrit sous le nom d'albuminose par M. Mialhe et sous celui de peptone par Lehmann. Il existe cependant, au point de vue chimique, de légères différences dans les propriétés des peptones, différences qui ne sont pas encore bien déterminées. Ainsi, d'après M. Corvisart, la fibrine-peptone précipite par le bichlorure de platine, tandis que l'albumine-peptone ne fait rien de semblable. Quant aux caractères essentiellement physiologiques de ces corps, ils sont les mêmes. Solubles dans les liquides acides et alcalins de l'organisme, ils sont absorbés par le sang et rapidement diffusés par endosmose, sans réparaître dans les urines.

La transformation des substances albuminoïdes par la pepsine n'est que successive, et d'ailleurs n'est pas toujours complète. Brucke et Meissner ont proposé chacun une théorie pour expliquer ces changements.

Brücke n'admet que deux stades dans les digestions. Les matières albuminoïdes sont d'abord transformées en syntonine avec un peu de peptone; puis, par une action plus prolongée, cette syntonine se transforme elle-même en peptone

Suivant Meissner, à qui sont dûs les travaux les plus importants à ce sujet, il se produit d'abord un corps soluble particulier, la parapeptone qui se précipite de la solution par la neutralisation exacte.

Dans presque toutes les digestions artificielles, il reste un produit insoluble, la dyspeptone.

Il se forme ensuite trois substances que Meissner nomme peptones *a*, *b*, *c*, qui semblent provenir de la transformation successive de la parapeptone. Cependant cette dernière semble ne jamais disparaître complétement.

La peptone *a* précipite par l'acide nitrique et par le ferrocyanure de potassium additionné d'acide chlorhydrique ou acétique.

La peptone *b* ne précipite pas par l'acide nitrique, mais par le ferrocyanure acidulé.

La peptone *c* ne précipite par aucun de ces deux réactifs.

Ces trois peptones sont précipitées par le tannin, le sublimé corrosif et le nitrate nitreux de mercure (réactif de Millon), qui donne une coloration orangée ou rouge intense.

Schiff a toujours trouvé la parapeptone et les peptones *b* et *c* comme produits de la digestion naturelle chez l'animal vivant. Dans les digestions artificielles au contraire, il arrive un moment où le liquide ne contient plus que la forme *c* qui, selon lui, paraît être avec la parapeptone le produit définitif de la digestion stomacale.

L'acide nitrique, ne produisant pas de trouble avec les deux dernières peptones, offre un bon caractère pour reconnaître une digestion artificielle complète.

Un autre caractère, découvert par Longet (Annales des sc. nat. 1855), est fondé sur la propriété qu'ont les peptones bien élaborées de masquer la présence de la glucose, en ce sens que celle-ci n'est pas accusée par la liqueur cupropotassique, après avoir au préalable rendu la liqueur peptique alcaline.

Les peptones évaporées à siccité se présentent sous la forme d'une matière gélatineuse. Leur composition élémentaire n'est pas connue. Elles contiennent sans doute tous les éléments de la substance albuminoïde qui a servi à les former. La pepsine entre-t-elle pour quelques-uns de ses éléments dans leur composition ? L'état actuel de nos connaissances ne permet pas de répondre à une telle question. L'acide du suc gastrique semble ne pas intervenir dans leur composition.

Nous voyons combien sont peu connues les transformations éprouvées par les substances albuminoïdes sous l'influence de la pepsine acidifiée. Toutes ne se transforment pas également vite et aussi complétement. C'est la fibrine retirée du sang qui se digère le mieux. La viande crue se digère mieux que la viande cuite. La digestion de l'albumine cuite est plus difficile, celle de l'albumine crue plus difficile encore; cette dernière est d'abord coagulée par l'acide du suc gastrique, puis se dissout ensuite. La gélatine se comporte comme l'albumine cuite. Le lait est coagulé, puis digéré.

Cette coagulation, attribuée autrefois à la pepsine, est dûe probablement à l'acide libre du suc gastrique. L'alcali qui, dans le lait, tient en solution la caséine, venant à être neutralisé par l'acide, cette dernière se sépare. La lactine, la glucose, l'amidon, etc., peuvent subir les fermentations lactique et butyrique dans l'estomac, sous l'influence d'un certain ferment contenu dans le mucus (1); c'est pourquoi on a trouvé ces acides dans le suc gastrique. On a trouvé aussi de l'urée et du carbonate d'ammoniaque. Les os, comme le mucus stomacal lui-même, ne sont pas digérés. Les os cependant peuvent être attaqués par l'acide libre du suc gastrique. Ce dernier n'agit pas non plus sur les membranes de l'estomac.

Les digestions artificielles sont plus lentes, plus laborieuses que les naturelles, et cela pour plusieurs raisons. Les mouvements péristaltiques de l'estomac remuent continuellement les substances alimentaires et favorisent par là l'action du suc gastrique; et de plus, dans l'estomac, il y a absorption continuelle des peptones, aussitôt qu'elles sont formées; elles ne sont pas alors un obstacle à la digestion. Aussi peut-on obtenir une digestion artificielle beaucoup plus active et plus rapide en opérant dans un dialyseur qui permet le départ des peptones, la pepsine n'étant pas dialysable.

La digestion des matières albuminoïdes n'est pas non plus complète dans l'estomac, elle ne fait que commencer. Elle continue dans le duo-

(1) Note prise au cours de M. Wurtz.

dénum et s'achève dans l'intestin, sous l'influence du suc pancréatique et du suc intestinal.

Action des acides sur les substances albuminoïdes.

Les acides seuls peuvent, dans un certain état de dilution, dissoudre les substances albuminoïdes. C'est ce qui avait fait croire autrefois que la digestion stomacale n'était autre chose qu'une simple dissolution dans un acide. Mais la solution digestive se distingue de la solution acide par l'aspect, par la quantité de matière dissoute, par les conditions au milieu desquelles elle s'opère, enfin par les produits de la solution même.

Les substances albuminoïdes se gonflent à peine dans le suc gastrique naturel ou artificiel; elles se ramollissent d'abord, se recouvrent d'un enduit mou et visqueux, puis se dissolvent. Rien de semblable avec les acides; il ne se forme jamais de matière pultacée. La fibrine plongée dans de l'eau contenant 1 ou 2 millièmes d'acide chlorhydrique, phosphorique, azotique, lactique, s'y gonfle considérablement, forme une gelée tremblante et finit par se dissoudre plus ou moins. Si l'acide est plus étendu, il agit à peine; s'il est plus concentré, ainsi avec l'eau contenant 1 ou 2 centièmes de ces mêmes acides, la fibrine, au lieu de se gonfler, se contracte, se durcit et se dissout à peine. Avec une même concentration et en présence de la pepsine, la fibrine se dissoudrait très-bien. Les acides acétique, tartrique, citrique agissent moins sur la fibrine; cependant ces mêmes acides sont également bons à développer le pouvoir digestif de la pepsine.

Le suc gastrique dissout beaucoup plus de matière que les acides, même convenablement étendus.

L'action dissolvante des acides augmente avec la température, tandis que pour la pepsine la température la plus favorable à son action est celle du corps humain, 38 à 40° c.

Enfin le produit de la solution n'est pas le même. Pas plus dans l'un que dans l'autre cas on ne connait les modifications éprouvées par les

substances albuminoïdes, mais certaines réactions chimiques permettent de différencier les deux produits.

Les peptones bien élaborées ne précipitent pas par l'acide nitrique. Elles masquent la présence du glucose (réactif Longet).

On voit combien l'action des acides seuls sur les substances albuminoïdes est différente de celle de la pepsine. Cependant il ne faut pas oublier que cette dernière, pour agir, a besoin du concours d'un acide. Tous les acides ne sont pas également aptes à développer l'action digestive de la pepsine. La quantité de chacun d'eux, la plus apte à donner à un liquide peptique son maximum de pouvoir digestif, varie non seulement avec la nature de l'acide, mais encore avec celle de la substance albuminoïde. Le rôle de l'acide dans la digestion n'est pas bien connu ; on sait qu'il est indispensable, mais il ne forme pas plus de combinaison définie avec la pepsine qu'avec les peptones. Il diminue l'action antidigestive des peptones.

III

TITRAGE DE LA PEPSINE AU MOYEN DE LA FIBRINE.

Les pepsines du commerce offrent une composition et un pouvoir digestif très variables. La quantité de fibrine qu'elles peuvent digérer varie de 1 à 300 fois leur poids. Il en est même qui n'ont aucun pouvoir digestif. Comme jusqu'à présent il n'existe pas de moyen qui permette de doser directement la quantité de pepsine pure qu'elles peuvent contenir, on ne peut déterminer leur valeur que par la mesure de leur pouvoir digestif. Or le pouvoir digestif d'un liquide peptique, c'est-à-dire la quantité de matière albuminoïde qu'il peut digérer, dépend non-seulement de la nature de la substance sur laquelle il agit, mais aussi des proportions relatives de ses trois éléments essentiels : eau, pepsine et acide, de la température, de l'agitation que l'on imprime au liquide,

du temps de la digestion. Il faut donc, pour avoir des expériences comparatives, agir toujours dans les mêmes conditions. En 1865, une commission, composée de MM. Guibourt, Boudet, Boudault, Regnault, Bussy et Corvisart (1), chargée d'étudier la question importante de la pepsine, proposa l'emploi de la fibrine retirée du sang comme moyen de dosage, parce que c'est la substance qui se digère le mieux et le plus facilement.

Pour préparer cette fibrine, on prend du sang récent de bœuf, de veau, de mouton ou de porc; on le bat avec un balai d'osier. La fibrine qui était dissoute dans le sang devient insoluble et s'attache aux brins d'osier sous forme de filaments. On la lave à grande eau ; elle devient blanche ou à peine rosée, et ressemble assez bien à de la charpie mouillée. Comme elle se putréfie promptement, on peut la conserver dans une solution saturée de sel, après l'avoir au préalable fait séjourner quelques heures dans de l'eau contenant 1 millième d'acide chlorhydrique. Quand on veut s'en servir, on la fait tremper dans l'eau pour enlever le sel, puis on l'exprime bien dans un linge, jusqu'à ce qu'elle cesse de le mouiller. On a ainsi ce que le codex appelle la fibrine humide qui représente à peu près le quart de son poids de fibrine séchée à 100°. Aussitôt qu'elle commence à se putréfier, il faut la rejeter.

La commission citée plus haut, ayant constaté que 25 grammes de suc gastrique de chien, dans de bonnes conditions, digérait 6 grammes de fibrine, et que son acidité était assez forte pour saturer 0,19 de carbonate de soude sec et fondu, adopta cette acidité et cette quantité de fibrine pour unité. Le problème du dosage consiste alors à déterminer la proportion de pepsine qui, dissoute dans 25 grammes d'eau avec une acidité égale à la saturation de 0,19 de carbonnate de soude, peut digérer complétement 6 grammes de fibrine.

Il est évident qu'on ne peut arriver à cette quantité de pepsine que par tâtonnements. On fait une série d'expériences, par exemple, avec 15, 20, 25 centigrammes de la pepsine à examiner. On les délaye dans

(1) Voir Rapport sur la pepsine. — Journal de pharmacie et de chimie, 4ᵉ série, année 1865.

25 grammes d'eau et on ajoute à chaque solution une quantité suffisante d'acide chlorhydrique pour pouvoir saturer, avec l'acide primitif, 0,19 cent. de carbonate de soude, puis on y ajoute 6 grammes de fibrine. On porte à l'étuve maintenue à 40° environ, en ayant soin d'agiter de temps en temps. Au bout de 12 heures, on examine l'état des digestions. A part un résidu gris, peu abondant, que laisse toujours la digestion de la fibrine, une transformation complète se reconnaîtra au moyen de l'acide nitrique qui ne devra pas donner de trouble dans la solution digestive filtrée, et au moyen du réactif de Longet, Quelquefois l'acide nitrique donne un léger trouble dans une solution digestive complète, mais ce trouble disparaît si l'on étend d'eau. Si l'on aperçoit encore quelques brins de fibrine non digérée dans le 1er flacon, celui qui contient 15 centigrammes de pepsine, et que tout soit dissous dans les deux autres, c'est que la quantité de pepsine du 2e, c'est-à-dire 20 centigrammes a suffi pour digérer 6 grammes de fibrine, ou 30 fois son poids.

La pepsine médicinale, préparée comme l'indique le codex, ne contient pas la quantité d'acide nécessaire à l'intégrité de son action. Il est donc nécessaire d'en ajouter pour la rendre plus active. Pour faire son essai, le codex ne tient pas compte de cette acidité primitive, d'ailleurs assez peu variable ; il ajoute une quantité constante d'acide lactique, 0,40 c. pour 0,25 c. de pepsine, et, dans cet état, pour être bonne, elle doit pouvoir digérer 40 fois son poids de fibrine.

L'emploi de l'albumine coagulée, plus facile à se procurer que la fibrine, a été proposé pour le dosage ; mais elle ne convient pas, parce qu'elle se dissout trop difficilement. La coagulation du lait a été aussi proposée pour reconnaître si l'on avait affaire à une pepsine active ; elle ne prouve rien, car il a été reconnu que la coagulation n'était pas dûe à la pepsine. D'ailleurs, le lait pouvant être coagulé spontanément et par diverses substances, cette coagulation ne pourrait pas être une preuve suffisante de la présence de la pepsine. C'est jusqu'à présent la fibrine fraîche qui offre le moyen le plus sûr pour le titrage.

IV

DE LA PEPSINE AMYLACÉE.

La pepsine étant variable suivant l'état individuel des animaux et les circonstances de sa préparation, MM. Corvisart et Boudault ont préféré, à l'usage d'un poids fixe de ce médicament d'énergie inégale, conseiller l'emploi d'une préparation qui fût à la fois d'un poids fixe et d'une énergie uniforme. Cette préparation, consacrée par l'usage, n'est autre chose que la pepsine amylacée ou poudre nutrimentive. C'est la pepsine officinale amenée à l'état pulvérulent au moyen de l'amidon grillé et additionné d'acide tartrique en quantité telle que 1 gramme du mélange possède la faculté de dissoudre 6 grammes de fibrine et puisse neutraliser 0,19 cent. de carbonate de soude. Si l'on n'ajoute pas d'acide, on obtient ce que l'on appelle la pepsine amylacée neutre.

MM. Corvisart et Boudault ont donné quatre formules de poudre nutrimentive ou prises de pepsine. La poudre n° 1 contient le ferment complet ; c'est la pepsine acidifiée au moyen de l'acide tartrique ou citrique. La poudre n° 2 est additionnée de 1 centigr. de chlorhydrate de morphine ou de codéine. La poudre n° 3 contient 3 milligrammes de strychnine; on l'emploie dans le cas où, à un vice de sécrétion, se joint une atonie musculaire de l'estomac. La poudre n° 4 ou pepsine neutre s'emploie s'il y a hypersécrétion acide de l'estomac.

La pepsine médicinale en consistance de pâte ferme et renfermée en vase clos peut se conserver plusieurs années ; la pepsine amylacée se conserve également bien ; l'amidon, au lieu de nuire à sa conservation, tend au contraire à maintenir ses propriétés transformatrices caractéristiques. Aussitôt qu'elles se putréfient, il faut les rejeter.

C'est la pepsine amylacée qui est la plus employée; elle se prend à la dose de 1 à 5 grammes par jour. On la donne enveloppée dans du pain

azyme ou mêlée à une cuillerée de soupe ou de confiture, immédiatement avant ou après le repas. Elle peut être associée à d'autres médicaments. Après quelques jours, on doit suspendre son emploi par contre-épreuve, et y revenir si les digestions sont mauvaises.

La pepsine peut encore s'administrer sous forme de pilules, vin, sirop, pastilles, élixir.

Pour toutes ces préparations, il n'est pas indifférent d'employer la pepsine médicinale ou la pepsine amylacée, leur pouvoir digestif et par suite leur valeur comme médicament n'étant pas les mêmes. Il faut s'en rapporter à la prescription du médecin.

Voici quelques formules :

SIROP DE PEPSINE (BOUDAULT).

Pepsine amylacée	10
Eau distillée	30
Acide citrique	2
Sirop de cerises.	170

On dissout l'acide dans l'eau, puis la pepsine dans cette eau acidulée en opérant à froid et par trituration. On filtre et on ajoute au sirop.

Le sirop de pepsine de Besson est fait avec le sirop d'écorces d'oranges amères et contient 0,15 de pepsine par 30.

VIN DE PEPSINE (DORVAULT).

Pepsine officinale	10
Vin Muscat ou de Frontignan	990

Faites macérer et filtrez.

ÉLIXIR DE PEPSINE (L. CORVISART).

Pepsine acidifiée	Q. S.
pour faire 10 doses.	
Alcoolat de Garus	45
Eau distillée	45
Sirop de cerises	60

F. s. a.

ÉLIXIR DE PEPSINE (MIALHE).

Pepsine amylacée	6
Eau distillée	24
Vin blanc de Lunel	54
Sucre	30
Alcool à 33°	12

F. s. a. Une cuillerée à bouche ou un verre à liqueur pendant le repas.

Vu :

E. BAUDRIMONT.

Vu, Bon à imprimer :

BUSSY, Directeur.

Vu, et Permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

A. MOURIER.

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE PARIS BIBLIOTHÈQUE

BIBLIOGRAPHIE

CL. BERNARD. — Leçons de physiologie appliquée à la médecine, faites au collége de France, 1855, t. II.

BLONDLOT. — Traité analytique de la digestion, Nancy 1843.— Sur le principe acide du suc gastrique, Nancy, 1851.

BOUCHARDAT et SANDRAT. — Recherches sur la digestion. Annales de phys. et de chimie, t. V, 3e série.

BOUDAULT. — Mémoire sur la pepsine (Journal de phar. et de chimie, 1856).

BRUCKE. — Beitræge zur Lehre von der Verdauung (Sitzungsberichte der Wissensch. Akad. zu Wien, 1859, t. XXXVII).

BURDACH. — Traité de physiologie, trad. franç. de Jourdan, t. IX.

CORVISART. — Études sur les aliments et les nutriments, Paris, 1854.— Comptes rendus de l'Acad. des sc. de Paris, t. XXXV, 1852.— Sur les effets physiologiques et thérapeutiques de la pepsine.

DESCHAMPS (d'Avallon). — De la présure (Journal de phar., 1840, t. XXII, p. 413).

DUMAS. — Traité de chimie.

EBERLE. — Phys. der Verdauung, Würtzburg, 1834.

A. GAUTHIER. — Des fermentations, thèse pour l'agrégation, Paris, 1869.

GUIBOURT. — Rapport sur la pepsine (Journal de phar. et de chim., 1865, 4e série, t. II).

LEHMANN. — Physiolog., chimie, t. II.

LONGET. — Traité de physiologie.

MEISSNER. — Untersuchungen über die Verdauung der Eiweisskörper (Zeitschrift für rat. med. 1859, t. VII, et 1860, t. VIII et IX.

MIALHE. — Chimie appliquée à la physiologie et à la thérapeutique, 1856.

MIALHE et PRESSAT. — De la pepsine et de ses propriétés digestives, 1860.

MULDER. — Chemische Untersuchungen, t. II, 1847.

J. MULLER et SCHWANN. — Versuche über die künstliche Verdanung des geronnemen Eiweisses (Müller's Archiv. für Anat. und Phys., 1836, p. 66 et suiv.).

PAYEN. — Notice sur le principe actif du suc gastrique (comptes rendus de l'Acad. des sc. de Paris, 1843, t. XVII).

M. SCHIFF. Leçons sur la physiologie de la digestion.

SCHMIDT et BIDDER. — Die Verdauungssäfte, etc. Leipsig, 1852. — Hubenet, De succo gastrico, Dorpat, 1850.

TIEDMANN et GMELIN. — Recherches sur la digestion, t. I.

VOGEL. — Münchener gelehrte Anzeigen, mai, 1842.

WASMANN. — De digestione nonnulla dissert. inaug., Berolini, 1839.

Paris. — Imp. Ch. Marechal, cour et passage des Petites-Ecuries, 16.

BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE PARIS